

DOI: 10.15690/vramn779

Л.Н. Маслов, Р.С. Карпов

Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
Томск, Российская Федерация

Перспективы использования лигандов каннабиноидных рецепторов для лечения метаболического синдрома и атеросклероза: анализ экспериментальных и клинических данных

Антагонист центральных каннабиноидных CB1-рецепторов римонабант вызывает снижение массы тела у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом, улучшает липидные показатели крови, увеличивает уровень адипонектина, снижает уровень гликированного гемоглобина и глюкозы у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. В качестве побочных эффектов римонабанта следует указать развитие депрессии, беспокойства, тошноты и головокружения, что происходит, по-видимому, за счет блокады центральных CB1-рецепторов. Установлено, что у мышей, находящихся на высококалорийной диете, блокада периферических CB1-рецепторов препятствует ожирению, стеатозу печени, улучшает показатели липидного и углеводного обмена. Экспериментальные исследования свидетельствуют, что агонисты периферических CB2-рецепторов оказывают антиатерогенный эффект. Однако для решения вопроса о целесообразности клинических испытаний агонистов CB2-рецепторов у пациентов с атеросклерозом необходим сравнительный анализ антиатерогенных свойств каннабиноидов. Кроме того, необходимы эксперименты по совместному применению каннабиноидов и известных антиатерогенных препаратов, например статинов.

Ключевые слова: каннабиноиды, ожирение, метаболический синдром, атеросклероз.

(Для цитирования: Маслов Л.Н., Карпов Р.С. Перспективы использования лигандов каннабиноидных рецепторов для лечения метаболического синдрома и атеросклероза: анализ экспериментальных и клинических данных. *Вестник РАМН*. 2017;72(1):59–65. doi: 10.15690/vramn779)

59

Введение

Метаболический синдром является распространенным патологическим состоянием [1–4]. Метаболический синдром приводит к развитию сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза. Медицинская значимость метаболического синдрома определяется тем, что он

является предиктором смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [5–7]. Именно поэтому ведется поиск препаратов, влияющих на ожирение и метаболический синдром [8]. В частности, разрабатываются лекарственные препараты на основе гормонов жировой ткани адипокинов и лигандов каннабиноидных (от англ. cannabinoid, CB) рецепторов [8].

L.N. Maslov, R.S. Karpov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences,
Tomsk, Russian Federation

Prospects for the Use of Cannabinoid Receptor Ligands for the Treatment of Metabolic Syndrome and Atherosclerosis: Analysis of Experimental and Clinical Data

An antagonist of central cannabinoid CB1 receptors rimonabant causes weight loss in patients with obesity and metabolic syndrome, improves blood lipid parameters, increases the adiponectin level, decreases the rate of glucose and glycosylated hemoglobin in patients with diabetes mellitus type-2. However, rimonabant adverse effects include depression, anxiety, nausea, and dizziness which are apparently due to the blockade of central CB1 receptors. In mice with a high-calorie diet, we defined that the blockade of peripheral CB1 receptors prevents obesity, steatosis of the liver, improves lipid and carbohydrate metabolism. Experimental studies suggest that peripheral CB2 receptor agonists have antiatherogenic effect. To validate the expediency of clinical research of CB2 receptor agonists in patients with atherosclerosis the comparative analysis of antiatherogenic properties of cannabinoids should be performed. In addition, experiments are needed on the combination use of cannabinoids with well-known antiatherogenic agents, such as statins.

Key words: cannabinoids, obesity, metabolic syndrome, atherosclerosis.

(For citation: Maslov LN, Karpov RS. Prospects for the Use of Cannabinoid Receptor Ligands for the Treatment of Metabolic Syndrome and Atherosclerosis: Analysis of Experimental and Clinical Data. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72(1):59–65. doi: 10.15690/vramn779)

Почему такое внимание уделяется лигандам каннабионидных рецепторов? Это связано с функцией эндогенной каннабионидной системы. Известно, что активация каннабионидных рецепторов в гипоталамусе ведет к стимуляции аппетита и увеличению массы тела [9]. Активация каннабионидных рецепторов в жировой ткани способствует усилению липогенеза и снижению секреции адипонектина, как следствие, — инсулинорезистентность, дислипидемия, увеличение массы висцерального жира [9]. В скелетных мышцах их стимуляция вызывает уменьшение аккумуляции глюкозы и потребления кислорода, как результат, — инсулинорезистентность [9]. Активация СВ-рецепторов гепатоцитов способствует усилению липогенеза и снижению аккумуляции глюкозы с последующим развитием дислипидемии и инсулинорезистентности [9]. Показано, что фармакологическое ингибирование деградации эндогенных каннабионидов обуславливает инсулинорезистентность и аккумуляцию триглицеридов в печени мышей [10]. Установлено, что многолетнее курение марихуаны способствует развитию метаболического синдрома [11]. Представленные данные свидетельствуют о том, что СВ-рецепторы могут быть потенциальной мишенью для создания лекарственных препаратов, влияющих на течение метаболического синдрома. Известно, что каннабионидные рецепторы представлены тремя субтипами — СВ1, СВ2, GPR55 [12]. В данном обзоре речь пойдет о лигандах каннабионидных рецепторов первого и второго подтипов. Важно отметить, что рецепторы первого подтипа экспрессируются клетками головного мозга [13], липоцитами висцерального жира [14] и гепатоцитами [15]. СВ2-рецепторы представлены преимущественно на периферии в иммунocyтах [16] и гладкомышечных клетках сосудов [17].

Влияние лигандов каннабионидных рецепторов на ожирение и метаболический синдром

В 2003 г. С. Ravinet Trillou и соавт. [18] из компании Sanofi-Synthelabo, выполняя исследования на мышцах линии C57BL/6J, находившихся 4 месяца на диете, вызывающей ожирение, обнаружили, что курсовое пероральное введение мышам антагониста СВ1-рецепторов SR141716 препятствовало увеличению массы тела и ожирению мышей. Более того, названный СВ1-лиганд корректировал инсулинорезистентность (снижал уровень инсулина в крови), снижал уровень лептина и свободных жирных кислот в плазме крови, но не влиял на концентрацию холестерина и триглицеридов в крови [18]. Эксперименты на нокаутированных мышцах с нарушенной экспрессией СВ1-рецептора показали, что делеция гена СВ1-рецептора вызывает исчезновение всех тех изменений, которые индуцирует препарат SR141716 [18]. В том же году представители компании Pfizer, используя другой селективный антагонист СВ1-рецепторов — AM-251, установили [19], что хроническая блокада названных рецепторов снижает потребление корма и препятствует увеличению массы тела у мышей, находящихся на высококалорийной диете. Одновременно наблюдалось уменьшение массы подкожного и висцерального жира. Эксперименты на крысах линии Zucker с метаболическим синдромом оказались еще более показательными [20]. У этих животных развивается стеатоз печени и дислипидемия. Ежедневное пероральное введение животным SR141716 (30 мг/кг) в течение 2 мес ведет к уменьшению проявлений стеатоза: уменьшалась масса печени, снижался в плазме крови уровень маркеров некроза гепато-

цитов (аланинаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза) [20]. В печени и плазме крови крыс, получавших римоабант (SR141716), снижался уровень провоспалительного цитокина фактора некроза опухолей α (TNF α). Одновременно в плазме крови повышалась концентрация противовоспалительного и антиатерогенного гормона жировой ткани адипонектина [20]. Под действием римоабанта в плазме крови крыс линии Zucker снижался уровень триглицеридов, свободных жирных кислот, холестерина. Кроме того, увеличивалось соотношение липопротеины высокой плотности / липопротеины низкой плотности (ЛВП/ЛНП). Сходные данные были получены I. Megroun и соавт. [21] в экспериментах с другим СВ1-антагонистом — AM 251. Представленные данные свидетельствуют, что блокада СВ1-рецепторов препятствует ожирению, уменьшает проявления стеатоза и дислипидемии. Установлено, что мишенью для антагонистов СВ1-рецепторов является не только подкожный, висцеральный жир, но и бурый жир [22]. Блокада СВ1-рецепторов римоабантом в клетках бурого жира приводила к усилению утилизации адипоцитами триглицеридов, усилению их окисления за счет усиления синтеза разобщающего белка UCP-1 [22]. Сравнительно недавно бурый жир был обнаружен у взрослых людей [23], поэтому он является мишенью для лигандов СВ1-рецепторов не только у грызунов, но и у человека. Эксперименты на мышцах, нокаутированных по гену, кодирующему СВ2-рецептор, показали, что набирают лишний вес при высококалорийной диете эти мыши также быстро, как обычные особи, а продолжительность жизни у них короче, чем у обычных мышей [24].

Таким образом, блокада СВ1-рецепторов способствует снижению массы тела у животных, находящихся на гиперкалорийной диете. У крыс линии Zucker с метаболическим синдромом блокада СВ1-рецепторов препятствует формированию стеатоза печени, улучшает липидные показатели крови, повышает уровень адипонектина в крови. СВ2-рецепторы, по всей видимости, не влияют на процесс ожирения.

Результаты клинических испытаний (фаза II) римоабанта (SR141716) были опубликованы в 2005 г. L.F. Van Gaal и соавт. [25]. В исследовании было включено 1507 пациентов с ожирением, при этом у 41% был диагностирован метаболический синдром. Участники были разделены на 3 группы — плацебо, римоабант (5 мг), римоабант (20 мг). Все они находились на гипокалорийной диете. Наблюдение велось в течение одного года. Наибольшее снижение массы тела наблюдалось у пациентов, получавших римоабант в дозе 20 мг, наименьший эффект был зафиксирован в группе плацебо [25]. У этих же добровольцев отмечался подъем уровня антиатерогенных ЛВП и снижение концентрации триглицеридов в крови, уровень атерогенных ЛНП под действием римоабанта не изменялся. У добровольцев, получавших римоабант (20 мг), отмечалось снижение в крови уровня глюкозы и инсулина натощак. Перечисленные эффекты препарата SR141716 авторы рассматривают как положительные [25]. В исследование, выполненное J.P. Despres и соавт. [26], было включено 1036 добровольцев с избыточным весом и дислипидемией. Это исследование было фактически идентичным работе, выполненной L.F. Van Gaal и соавт. [25]. В ходе клинических наблюдений было показано, что курсовой прием римоабанта (20 мг ежедневно) вызывает снижение массы тела, увеличение уровня ЛВП и снижение триглицеридов, но не влияет на ЛНП и общий холестерин [26]. Кроме того, было показано, что римоабант

(20 мг ежедневно) способствует изменению уровня адипокинов в плазме крови: концентрация адипонектина увеличивается, а уровень лептина снижается. Одновременно было отмечено снижение концентрации инсулина и С-реактивного белка в плазме крови [26]. Согласно данным J.P. Despres и соавт. [26], хронический прием антагониста СВ1-рецепторов не вызывает депрессии или беспокойства. В 2006 г. были опубликованы результаты исследования, включавшего 3045 добровольцев с ожирением или избыточным весом [27]. Наблюдения велись в течение 2 лет. Это исследование было во многом идентично работе L.F. Van Gaal и соавт. [25]. Результаты также были аналогичными [27]. Единственным побочным эффектом, который удалось обнаружить после хронического приема римоабанта, была тошнота [27]. У пациентов, получавших СВ1-антагонист, была тенденция к появлению депрессии и беспокойства, но указанные эффекты носили недостоверный характер. В Бельгии было выполнено исследование, включавшее 1047 больных с избыточным весом или ожирением и сахарным диабетом 2-го типа [28]. Для лечения сахарного диабета они получали метформин или препараты сульфонилмочевины. По сравнению с группой плацебо прием римоабанта (по 20 мг ежедневно в течение года) приводил к снижению уровня глюкозы, гликированного гемоглобина, повышению уровня в плазме крови ЛВП и снижению концентрации в крови триглицеридов; уровни ЛНП и общего холестерина при этом не изменялись. Римоабант уменьшал проявления метаболического синдрома [28]. Авторы исследования отмечают, что вынуждены были отменить прием римоабанта у некоторых пациентов из-за побочных эффектов (депрессия, тошнота, головокружение). Участники перечисленных клинических исследований пытались проанализировать не только позитивные, но и негативные эффекты римоабанта [29]. Оказалось, что у пациентов, получавших SR141716, по сравнению с группой плацебо в 14 раз чаще отмечается тошнота (у 1,4% обследуемых), в 2 раза чаще депрессия (у 1,9%) и в 3 раза чаще беспокойство (у 1%). В 2010 г. были опубликованы результаты рандомизированного многоцентрового плацебоконтролируемого исследования, включавшего 18 695 добровольцев [30]. Оказалось, что у 2,5% людей, получавших римоабант, наблюдаются серьезные психиатрические нарушения, в группе плацебо этот показатель составил 1,3%. Позитивный эффект римоабанта на течение ожирения и метаболического синдрома был подтвержден в более поздних клинических наблюдениях [31, 32].

Таким образом, римоабант вызывает снижение массы тела у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом, улучшает липидные показатели крови, увеличивает уровень адипонектина, снижает уровень гликированного гемоглобина и глюкозы у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Однако римоабант способствует возникновению депрессии, беспокойства, тошноты и головокружения. По всей видимости, побочные эффекты римоабанта связаны с блокадой центральных СВ1-рецепторов.

В 2010 г. были опубликованы результаты клинических испытаний (фаза III) антагониста СВ1-рецепторов таранабанта (МК-0364), который в течение двух лет назначали добровольцам с избыточной массой тела, из них 51% с метаболическим синдромом [33]. Таранабант вызывал снижение массы тела в среднем на 8 кг, способствовал снижению уровня триглицеридов и ЛНП, а также повышал концентрацию ЛВП в плазме крови. Беспокойство отмечалось у 9,9% добровольцев, получавших таранабант,

в группе плацебо этот показатель составлял 3,4%. Депрессивное настроение наблюдалось у 4,8% пациентов, получавших таранабант, против 2,9% в группе плацебо. Тошнота — у 3,8% добровольцев в группе плацебо и у 16,4% обследуемых в основной группе [33].

Таким образом, в 2010 г. стало ясно, что, несмотря на положительные эффекты антагонистов СВ1-рецепторов, они обладают побочными эффектами (депрессия, беспокойство, тошнота и головокружение), которые, вероятно, связаны с активацией центральных СВ1-рецепторов. Учитывая тот факт, что СВ1-рецепторы присутствуют в висцеральном жире [14], были основания предполагать, что блокада периферических СВ1-рецепторов также может оказаться эффективным подходом к лечению ожирения и метаболического синдрома.

В 2010 году J. Tam и соавт. [15] попытались оценить эффективность блокады периферических СВ1-рецепторов в борьбе с ожирением и дислипидемией. Исследование было выполнено на мышах линии C57BL/6J, находящихся на высококалорийной диете, на мышах линии ob/ob с генетически детерминированным ожирением и на мышах, нокаутированных по гену, кодирующему СВ1-рецептор (СВ1R^{-/-}). Оказалось, что антагонист СВ1-рецепторов AM6545, не проникающий через гематоэнцефалический барьер, вызывал снижение массы тела и жировой ткани у мышей, находящихся на высококалорийной диете. У этих особей снижались уровень аланинаминотрансферазы в плазме крови, содержание триглицеридов в печени. Эти факты свидетельствуют о позитивном влиянии AM6545 на жировой обмен и о гепатопротекторном действии препарата. Кроме того, AM6545 вызывал снижение уровня глюкозы и инсулина в крови мышей. При нагрузке глюкозой AM6545 способствовал нормализации уровня глюкозы. Указанный антагонист СВ1-рецепторов усиливал гипогликемический эффект инсулина [15]. Было показано, что СВ1-антагонист способствует снижению уровня лептина и повышает концентрацию адипонектина у мышей, находящихся на гиперкалорийной диете. Эти факты говорят о том, что AM6545 может оказаться эффективным средством борьбы с инсулинорезистентностью у больных метаболическим синдромом. Однако ни римоабант, ни AM6545 не влияли на массу тела и массу жировой ткани у мышей линии ob/ob [15]. Вместе с тем AM6545 способствовал снижению у этих мышей уровней глюкозы, инсулина, аланинаминотрансферазы в плазме крови. СВ1-антагонист вызвал у мышей линии ob/ob снижение уровня триглицеридов, ЛНП и способствовал повышению уровня ЛВП. У мышей СВ1R^(-/-) AM6545 не влиял на уровень триглицеридов в печени. Следовательно, AM6545 может не оказывать эффекта на генетически детерминированное ожирение, но позитивно влияет на углеводный и жировой обмен. В исследовании, выполненном китайскими фармакологами [34], было показано, что синтезированный ими антагонист СВ1-рецепторов compound 4, не проникающий через гематоэнцефалический барьер, снижает массу тела у мышей, находящихся на гиперкалорийной диете. Одновременно отмечается снижение уровня триглицеридов в печени.

Таким образом, у мышей, находящихся на высококалорийной диете, блокада периферических СВ1-рецепторов препятствует ожирению, стеатозу печени, улучшает показатели липидного и углеводного обмена. Следовательно, назрела настоятельная необходимость в проведении клинических испытаний антагонистов периферических СВ1-рецепторов у больных метаболическим синдромом.

Влияние лигандов каннабиноидных рецепторов на атерогенез

Выше речь шла о пациентах с ожирением и метаболическим синдромом, одним из осложнений которого является атеросклероз. Между тем каннабиноидные рецепторы второго типа идентифицированы в атеросклеротических бляшках человека [35]. Согласно данным F. Montecusso и соавт. [36], в атеросклеротических бляшках человека присутствуют СВ2-рецепторы, но нет СВ1-рецепторов. Экспрессия СВ2-рецепторов в интракаротидных атеромах достоверно ниже при нестабильных бляшках, чем в стабильных атеромах [36]. В исследование, выполненное в 2008 г., были включены 839 пациентов с атеросклерозом коронарных артерий [37], которые в течение 18 мес получали римоанбант (по 20 мг в день). С помощью интраваскулярного ультразвука определяли объем интракоронарной атеромы до начала лечения и после него. Оказалось, что антагонист СВ1-рецепторов устранял проявления дислипидемии, но не влиял на размер атером [37]. В 2011 г. были опубликованы результаты проспективного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования [38]. В исследование был включен 661 пациент с ожирением и метаболическим синдромом. Пациенты основной группы в течение 30 мес получали римоанбант (по 20 мг в день), добровольцам контрольной группы назначали плацебо. О выраженности атеросклероза судили по толщине интимы-медии сонных артерий. Оказалось, что римоанбант не влияет на прогрессирование атеросклероза [38]. В 2009 г. в экспериментах на нокаутированных по рецептору ЛНП мышах LDLR(-/-) (Low density lipoprotein receptor) было показано, что римоанбант все же оказывает антиатерогенный эффект, но для этого требуется большая дозировка препарата — 50 мг/кг ежедневно [39]. В пересчете на 80 кг массы тела человека доза составляет 4 г. Вполне очевидно, что в указанной дозе препарат никогда не будет использован в клинической практике из-за его побочных эффектов. Следует отметить, что обычно римоанбант (SR141716) в экспериментальных исследованиях используют в дозе 1 мг/кг [40], поэтому антиатерогенный эффект препарата может не зависеть от блокады СВ1-рецепторов.

Представленные данные убедительно свидетельствуют о том, что антагонисты СВ1-рецепторов не влияют на процесс атерогенеза. Невольно возникает вопрос, а могут ли экзогенные и эндогенные каннабиноиды повлиять на атерогенез? В 2005 г. S. Steffens и соавт. [35] опубликовали результаты своих экспериментов на мышах с нокаутом алипопротеина E, у которых при гиперхолестеринемии развивается атеросклероз. Курсовое введение *per os* действующего начала Cannabidiol Δ^9 -тетрагидроканнабинола (Δ^9 -ТГК, 1 мг/кг) препятствовало развитию атеросклероза. По мнению авторов статьи [35], использованная ими доза Δ^9 -ТГК много меньше той, в которой Δ^9 -ТГК оказывает психотропные эффекты. Курсовое введение антагониста СВ2-рецепторов SR144528 полностью устраняло антиатерогенный эффект Δ^9 -ТГК, который авторы связывают с подавлением хемотаксиса макрофагов в атеросклеротическую бляшку [35]. Действительно, оказалось, что количество макрофагов в бляшке мышей, получавших Δ^9 -ТГК, существенно меньше, чем у нокаутированных особей, которым не вводили каннабиноид. Общеизвестно, что в формировании атеросклеротической бляшки принимают участие не только макрофаги, но и гладкомышечные клетки. В 2008 г. M. Rajesh и соавт. [17] установили, что агони-

сты СВ2-рецепторов (JWH-133 и HU-308) супрессируют TNF α -индуцированную пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов, что может сказаться на прогрессировании атеросклероза. Кроме того, указанный цитокин усиливает экспрессию СВ2-рецепторов гладкомышечными клетками. Показано, что агонист СВ2-рецепторов JWH-015 ингибирует миграцию моноцитов, также принимающих участие в атерогенезе [41]. Известно, что в формировании атеросклеротической бляшки важную роль играет апоптоз макрофагов, индуцированный окисленными ЛНП [42]. Установлено, что макрофаги мышей, нокаутированных по гену СВ2-рецепторов СВ2(-/-), более устойчивы к подобному апоптозу по сравнению с СВ2(+/-)-макрофагами [42]. В 2010 г. в экспериментах на нокаутированных мышах ApoE(-/-) было показано, что агонист СВ1- и СВ2-рецепторов WIN55212-2 оказывает антиатерогенный эффект, который не проявляется в условиях селективной блокады СВ2-рецепторов препаратом AM630 [43]. Антиатерогенный эффект WIN55212-2 был связан со способностью каннабиноида ингибировать экспрессию молекул адгезии: vascular cellular adhesion molecule-1 (VCAM-1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) и P-селектин. Следствием угнетения синтеза перечисленных молекул является ингибирование миграции макрофагов в атеросклеротическую бляшку [43]. По данным F. Willecke и соавт. [44], внутрибрюшинное введение мышам LDLR(-/-) 3 раза/нед селективного агониста СВ2-рецепторов JWH-133 (5 мг/кг) не влияет на атерогенез. Этот факт позволил авторам сделать вывод, что СВ2-рецепторы не регулируют процесс атерогенеза. На наш взгляд, этот вывод чересчур поспешен, поскольку, согласно F. Willecke и соавт. [44], через 24 ч после инъекции в крови мышей обнаруживаются только следовые количества JWH-133, т.е. 4 дня в неделю СВ2-рецепторы не были стимулированы. Мы полагаем, что именно по этой причине антиатерогенный эффект обнаружить не удалось. Другой коллектив исследователей, проводивший эксперименты на мышах LDLR(-/-), использовал JWH-133 в дозе 10 мг/кг [45]. Препарат вводили внутрибрюшинно через день. Оказалось, что указанный каннабиноид оказывает антиатерогенный эффект. Кроме того, JWH-133 препятствовал возникновению эндотелиальной дисфункции в результате атерогенеза. В случае если мыши были дополнительно нокаутированы по гену СВ2-рецептора, антиатерогенное действие JWH-133 обнаружить не удалось [45]. Следовательно, защитный эффект JWH-133 был связан с активацией СВ2-рецепторов. Известно, что важным элементом атерогенеза является трансформация макрофагов в пенные клетки под действием окисленных ЛНП [46]. В 2014 г. было показано, что селективный СВ2-агонист JWH015 ингибирует эту трансформацию за счет снижения экспрессии макрофагами рецептора ЛНП белка CD36 [46]. Антиатерогенный эффект JWH015 исчезал после применения селективного СВ2-антагониста SR144528, из чего следует, что этот эффект связан с активацией СВ2-рецепторов макрофагов. Исследователи из США попытались выяснить, действительно ли антиатерогенный эффект WIN55212-2 связан с активацией СВ2-рецепторов [47]. Исследования они проводили на мышах LDLR(-/-) с нормальной экспрессией СВ2-рецептора генотип СВ(+/-) и с делецией гена СВ2-рецептора генотип СВ2(-/-). Оказалось, что WIN55212-2 не влиял на размер атеросклеротического поражения аорты у мышей СВ2(+/-) и у особей с СВ2(-/-) генотипом. Однако WIN55212-2 снижал количество макрофагов в бляшках у мышей СВ2(+/-), но не влиял на аккумуляцию ма-

крофагов в атеромах у животных с генотипом CB2(-/-). В то же время WIN55212-2 снижал количество гладкомышечных клеток в атеромах обеих групп мышей [47]. Следовательно, эффекты WIN55212-2 могут зависеть от активации CB2-рецепторов и реализовываться независимо от указанных рецепторов.

Таким образом, представленные экспериментальные исследования свидетельствуют, что агонисты CB2-рецепторов оказывают антиатерогенный эффект.

В 2010 г. были опубликованы результаты экспериментов на нокаутированных мышцах LDLR(-/-) с наследственно детерминированной предрасположенностью к атеросклерозу [48]. Выяснилось, что дополнительный «нокаут» по гену CB2-рецептора не повлиял на атерогенез у этих мышей. Аналогичные данные получили F.F. Nouyer и соавт. [45] и С. Netherland-Van Dyke и соавт. [47]. Следовательно, эндогенные агонисты CB2-рецепторов не влияют на формирование атеросклеротических бляшек. К прямо противоположному выводу пришли D.J. Delsing и соавт. [49]. Они также проводили эксперименты на мышцах LDLR(-/-), которых перед тем, как перевести на гиперхолестериновую диету, облучали и пересаживали костный мозг от обычных мышей и от особей, нокаутированных по гену CB2-рецептора CB2(-/-). Оказалось, что у CB2(-/-)-реципиентов размер атеросклеротической бляшки больше, чем у CB2(+/-)-реципиентов, что позволило авторам сделать вывод, что эндогенные агонисты CB2-рецепторов препятствуют атерогенезу. Однако результаты других исследований не подтверждают эту точку зрения [45, 47, 48].

Анализ представленных данных свидетельствует, что эндогенные агонисты CB2-рецепторов не участвуют в атерогенезе.

Заключение

Таким образом, римонабант вызывает снижение массы тела у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом, улучшает липидные показатели крови, увеличивает уровень адипонектина, снижает уровень гликированного гемоглобина и глюкозы у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Однако прием препарата вызывает такие нежелательные эффекты, как депрессия, беспокойство, тошнота и головокружение, поэтому клинические испытания римонабанта были прекращены. По всей види-

мости, его побочное действие обусловлено блокадой центральных CB1-рецепторов. Установлено, что у мышей, находящихся на высококалорийной диете, блокада периферических CB1-рецепторов препятствует ожирению, стеатозу печени, улучшает показатели липидного и углеводного обмена. В случае успешных клинических испытаний антагонистов периферических CB1-рецепторов будет создано принципиально новое средство, способное эффективно устранять ожирение, дислипидемию, гипергликемию, не оказывающее побочных психотропных эффектов. Такой препарат может быть использован для лечения сахарного диабета 2-го типа и метаболического синдрома. Представленные экспериментальные исследования свидетельствуют, что агонисты CB2-рецепторов оказывают антиатерогенный эффект. Однако для решения вопроса о целесообразности клинических испытаний CB2-агонистов у пациентов с атеросклерозом необходим сравнительный анализ антиатерогенных свойств каннабиноидов. Возможность подобного применения селективных агонистов CB2-рецепторов представляется вполне вероятной, поскольку они не взаимодействуют с центральными CB1-рецепторами, а значит, не оказывают психотропных эффектов. Кроме того, необходимы эксперименты по совместному применению каннабиноидов и известных антиатерогенных препаратов, например статинов. Анализ представленных данных свидетельствует, что эндогенные агонисты CB2-рецепторов не участвуют в атерогенезе.

Источник финансирования

Поисково-аналитическая работа проведена при поддержке Российского научного фонда (грант 14-15-00008).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Выражение признательности

Авторы выражают признательность Н.А. Данильченко за техническую помощь.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акимова Е.В., Каюмов З.Х., Гакова Е.И., Загородных Е.Ю., и др. Популяционные характеристики компонентов метаболического синдрома у мужчин 25–64 лет среднеурбанизированного сибирского города // *Терапевтический архив*. — 2016. — Т. 88. — №3 — С. 79–83. [Akimova EV, Kayumov RKH, Gakova EI, et al. Population characteristics of metabolic syndrome components in 25–64-year-old males of an average urbanized Siberian town. *Ter Arkh*. 2016;88(3):79–83. (In Russ).] doi: 10.17116/terarkh201688379-83.
2. Хамедова М.Ш., Серебрякова В.Н., Трубачева И.А., Кавешников В.С. Распространенность отдельных компонентов метаболического синдрома среди педагогов. *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. — 2013. — Т. 28. — № 3 — С. 77–81. [Hamedova MS, Serebryakova VN, Trubacheva IA, Kaveshnikov VS. Prevalence of separate components of metabolic syndrome among secondary school teachers. *Siberian Medical Journal*. 2013;28(3):77–81. (In Russ).]
3. Li R, Li W, Lun Z, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Mainland China: a meta-analysis of published studies. *BMC Public Health*. 2016;16:296. doi: 10.1186/s12889-016-2870-y.
4. Wong-McClure RA, Gregg EW, Barcelo A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Central America: a cross-sectional population-based study. *Rev Panam Salud Publica*. 2015;38(3):202–208.
5. Wang J, Ruotsalainen S, Moilanen L, et al. The metabolic syndrome predicts cardiovascular mortality: a 13-year follow-up study in elderly non-diabetic Finns. *Eur Heart J*. 2007;28(7):857–864. doi: 10.1093/eurheartj/eh1524.
6. Wang J, Ruotsalainen S, Moilanen L, et al. The metabolic syndrome predicts incident stroke: a 14-year follow-up study in elderly people in Finland. *Stroke*. 2008;39(4):1078–1083. doi: 10.1161/strokeaha.107.499830.
7. Suslova TE, Sitozhevskii AV, Ogurkova ON, et al. Platelet hemostasis in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus: cGMP- and NO-dependent mechanisms in the insulin-mediated

- ed platelet aggregation. *Front Physiol.* 2015;5:501. doi: 10.3389/fphys.2014.00501.
8. Maksimov ML, Svistunov AA, Tarasov VV, et al. Approaches for the development of drugs for treatment of obesity and metabolic syndrome. *Curr Pharm Des.* 2016;22(7):895–903. doi: 10.2174/1381612822666151209153047.
 9. Boyd ST. The endocannabinoid system. *Pharmacotherapy.* 2006;26(12 Pt 2):218S–221S. doi: 10.1592/phco.26.12part.2.218S.
 10. Ruby MA, Nomura DK, Hudak CS, et al. Acute overactive endocannabinoid signaling induces glucose intolerance, hepatic steatosis, and novel cannabinoid receptor 1 responsive genes. *PLoS One.* 2011;6(11):e26415. doi: 10.1371/journal.pone.0026415.
 11. Yankey BN, Strasser S, Okosun IS. A cross-sectional analysis of the association between marijuana and cigarette smoking with metabolic syndrome among adults in the United States. *Diabetes Metab Syndr.* 2016;10(2 Suppl 1):S89–S95. doi: 10.1016/j.dsx.2016.03.001.
 12. Maslov LN, Khaliulin I, Zhang Y, et al. Prospects for creation of cardioprotective drugs based on cannabinoid receptor agonists. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2016;21(3):262–272. doi: 10.1177/1074248415612593.
 13. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature.* 1990;346(6284):561–564. doi: 10.1038/346561a0.
 14. Bordicchia M, Battistoni I, Mancinelli L, et al. Cannabinoid CB1 receptor expression in relation to visceral adipose depots, endocannabinoid levels, microvascular damage, and the presence of the Cnr1 A3813G variant in humans. *Metabolism.* 2010;59(5):734–741. doi: 10.1016/j.metabol.2009.09.018.
 15. Tam J, Vemuri VK, Liu J, et al. Peripheral CB1 cannabinoid receptor blockade improves cardiometabolic risk in mouse models of obesity. *J Clin Invest.* 2010;120(8):2953–2966. doi: 10.1172/JCI42551.
 16. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature.* 1993;365(6441):61–65. doi: 10.1038/365061a0.
 17. Rajesh M, Mukhopadhyay P, Hasko G, et al. CB2 cannabinoid receptor agonists attenuate TNF-alpha-induced human vascular smooth muscle cell proliferation and migration. *Br J Pharmacol.* 2008;153(2):347–357. doi: 10.1038/sj.bjp.0707569.
 18. Ravinet Trillou C, Arnone M, Delgorge C, et al. Anti-obesity effect of SR141716, a CB1 receptor antagonist, in diet-induced obese mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003;284(2):R345–R353. doi: 10.1152/ajpregu.00545.2002.
 19. Hildebrandt AL, Kelly-Sullivan DM, Black SC. Antiobesity effects of chronic cannabinoid CB1 receptor antagonist treatment in diet-induced obese mice. *Eur J Pharmacol.* 2003;462(1–3):125–132. doi: 10.1016/s0014-2999(03)01343-8.
 20. Gary-Bobo M, Elachouri G, Gallas JF, et al. Rimonabant reduces obesity-associated hepatic steatosis and features of metabolic syndrome in obese Zucker fa/fa rats. *Hepatology.* 2007;46(1):122–129. doi: 10.1002/hep.21641.
 21. Merroun I, Sánchez-González C, Martínez R, et al. Novel effects of the cannabinoid inverse agonist AM 251 on parameters related to metabolic syndrome in obese Zucker rats. *Metabolism.* 2013;62(11):1641–1650. doi: 10.1016/j.metabol.2013.06.011.
 22. Boon MR, Kooijman S, van Dam AD, et al. Peripheral cannabinoid 1 receptor blockade activates brown adipose tissue and diminishes dyslipidemia and obesity. *FASEB J.* 2014;28(12):5361–5375. doi: 10.1096/fj.13-247643.
 23. Van der Lans AA, Hoeks J, Brans B, et al. Cold acclimation recruits human brown fat and increases nonshivering thermogenesis. *J Clin Invest.* 2013;123(8):3395–3403. doi: 10.1172/JCI68993.
 24. Schmitz K, Mangels N, Häussler A, et al. Pro-inflammatory obesity in aged cannabinoid-2 receptor-deficient mice. *Int J Obes (Lond).* 2016;40(2):366–379. doi: 10.1038/ijo.2015.169.
 25. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, et al. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet.* 2005;365(9468):1389–1397. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66374-X.
 26. Despres JP, Golay A, Sjöström L, Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med.* 2005;353(20):2121–2134. doi: 10.1056/NEJMoa044537.
 27. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, et al. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;295(7):761–775. doi: 10.1001/jama.295.7.761.
 28. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, et al. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet.* 2006;368(9548):1660–1672. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69571-8.
 29. Van Gaal L, Pi-Sunyer X, Despres JP, et al. Efficacy and safety of rimonabant for improvement of multiple cardiometabolic risk factors in overweight/obese patients: pooled 1-year data from the Rimonabant in Obesity (RIO) program. *Diabetes Care.* 2008;31 Suppl 2:S229–S240. doi: 10.2337/dc08-s258.
 30. Topol EJ, Bousser MG, Fox KA, et al. Rimonabant for prevention of cardiovascular events (CRESCENDO): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9740):517–523. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60935-X.
 31. Triay J, Mundi M, Klein S, et al. Does rimonabant independently affect free fatty acid and glucose metabolism? *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):819–827. doi: 10.1210/jc.2011-2486.
 32. Bergholm R, Sevastianova K, Santos A, et al. CB1 blockade-induced weight loss over 48 weeks decreases liver fat in proportion to weight loss in humans. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(5):699–703. doi: 10.1038/ijo.2012.116.
 33. Aronne LJ, Tonstad S, Moreno M, et al. A clinical trial assessing the safety and efficacy of taranabant, a CB1R inverse agonist, in obese and overweight patients: a high-dose study. *Int J Obes (Lond).* 2010;34(5):919–935. doi: 10.1038/ijo.2010.21.
 34. Chang CP, Wu CH, Song JS, et al. Discovery of 1-(2,4-dichlorophenyl)-N-(piperidin-1-yl)-4-((pyrrolidine-1-sulfonamido)methyl)-5-(5-((4-(trifluoromethyl) phenyl) ethynyl) thiophene-2-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamide as a novel peripherally restricted cannabinoid-1 receptor antagonist with significant weight-loss efficacy in diet-induced obese mice. *J Med Chem.* 2013;56(24):9920–9933. doi: 10.1038/ijo.2010.21.
 35. Steffens S, Veillard NR, Arnaud C, et al. Low dose oral cannabinoid therapy reduces progression of atherosclerosis in mice. *Nature.* 2005;434(7034):782–726. doi: 10.1038/nature03389.
 36. Montecucco F, Di Marzo V, da Silva RF, et al. The activation of the cannabinoid receptor type 2 reduces neutrophilic protease-mediated vulnerability in atherosclerotic plaques. *Eur Heart J.* 2012;33(7):846–856. doi: 10.1093/eurheartj/ehr449.
 37. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Effect of rimonabant on progression of atherosclerosis in patients with abdominal obesity and coronary artery disease: the STRADIVARIUS randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299(13):1547–1560. doi: 10.1001/jama.299.13.1547.
 38. O’Leary DH, Reuwer AQ, Nissen SE, et al. Effect of rimonabant on carotid intima-media thickness (CIMT) progression in patients with abdominal obesity and metabolic syndrome: the AUDITOR Trial. *Heart.* 2011;97(14):1143–1150. doi: 10.1136/hrt.2011.223446.
 39. Dol-Gleizes F, Paumelle R, Visentin V, et al. Rimonabant, a selective cannabinoid CB1 receptor antagonist, inhibits atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(1):12–18. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.168757.
 40. Lichtman AH, Wiley JL, LaVecchia KL, et al. Effects of SR 141716A after acute or chronic cannabinoid administration in dogs. *Eur J Pharmacol.* 1998;357(2–3):139–148. doi: 10.1016/s0014-2999(98)00558-5.

41. Montecucco F, Burger F, Mach F, Steffens S. CB2 cannabinoid receptor agonist JWH-015 modulates human monocyte migration through defined intracellular signaling pathways. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;294(3):H1145–H1155. doi: 10.1152/ajp-heart.01328.2007.
42. Freeman-Anderson NE, Pickle TG, Netherland CD, et al. Cannabinoid (CB2) receptor deficiency reduces the susceptibility of macrophages to oxidized LDL/oxysterol-induced apoptosis. *J Lipid Res.* 2008;49(11):2338–2346. doi: 10.1194/jlr.M800105-JLR200.
43. Zhao Y, Yuan Z, Liu Y, et al. Activation of cannabinoid CB2 receptor ameliorates atherosclerosis associated with suppression of adhesion molecules. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2010;55(3):292–298. doi: 10.1097/FJC.0b013e3181d2644d.
44. Willecke F, Zeschky K, Ortiz Rodriguez A, et al. Cannabinoid receptor 2 signaling does not modulate atherogenesis in mice. *PLoS One.* 2011;6(4):e19405. doi: 10.1371/journal.pone.0019405.
45. Hoyer FF, Steinmetz M, Zimmer S, et al. Atheroprotection via cannabinoid receptor-2 is mediated by circulating and vascular cells in vivo. *J Mol Cell Cardiol.* 2011;51(6):1007–1014. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.08.008.
46. Chiurchiu V, Lanuti M, Catanzaro G, et al. Detailed characterization of the endocannabinoid system in human macrophages and foam cells, and anti-inflammatory role of type-2 cannabinoid receptor. *Atherosclerosis.* 2014;233(1):55–63. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.042.
47. Netherland-Van Dyke C, Rodgers W, Lahr Z, Thewke D. Cannabinoid receptor type 2 (CB2) dependent and independent effects of WIN55,212-2 on atherosclerosis in Ldlr-null mice. *J Cardiol Ther.* 2015;3(2):53–63. doi: 10.12970/2311-052X.2015.03.02.2.
48. Netherland CD, Pickle TG, Bales A, Thewke DP. Cannabinoid receptor type 2 (CB2) deficiency alters atherosclerotic lesion formation in hyperlipidemic Ldlr-null mice. *Atherosclerosis.* 2010;213(1):102–108. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.07.060.
49. Delsing DJ, Leijten FP, Arts K, et al. Cannabinoid receptor 2 deficiency in haematopoietic cells aggravates early atherosclerosis in LDL receptor deficient mice. *Open Cardiovasc Med J.* 2011;5:15–21. doi: 10.2174/1874192401105010015.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Маслов Леонид Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории экспериментальной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук

Адрес: 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111А, **тел.:** +7 (3822) 26-21-74, **e-mail:** maslov@cardio-tomsk.ru,

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6020-1598>; **SPIN-код:** 5843-2490

Карпов Ростислав Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук

Адрес: 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111А, **тел.:** +7 (3822) 55-34-49, **e-mail:** tvk@cardio-tomsk.ru,

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7011-4316>; **SPIN-код:** 8263-2641